

PLEVRAL EFÜZYONLARDA FİBRİNOLOTİK TEDAVİ

FIBRINOLYTIC TREATMENT FOR PLEURAL EFFUSION

Op. Dr. Songül Çuhadaroğlu¹, Uzm. Dr. Mehmet Akif Özgül², Doç. Dr. Adalet Demir¹

¹Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

e-posta: cuhadaroglusongul@hotmail.com

doi:10.5152/pb.2012.12

Özet

Bakteriyel pnömonilere sıklıkla plöropulmoner enfeksiyonlar eşlik eder. Bu enfeksiyonların çoğu uygun antibiyotik ile tedavi edilebilirken, komplike parapnömonik efüzyonlar ve ampiyem cerrahi girişimlerin yapılması gereken iki evreyi belirler. Erken evredeki seçilmiş hastalarda yakın takip ile birlikte fibrinolitik ajan uygulaması güvenilir bir tedavi seçeneğini oluşturmuştur. Drenajın yeterli olmadığı durumlarda fibrinöz dokunun çözünerek drenajını sağlamak üzere kullanılan bu ajanlar streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (TPA)'dır. Ayrıca son dönemlerde plevral efüzyonun viskozitesini azaltarak göğüs tüplerinden drenaj sağlamak üzere deoksiribonükleaz enzimi kullanılmıştır. Fibrinolitik tedavinin farklı sonuçlarını bildiren birçok farklı çalışma yayınlanmıştır. Ancak antibiyotik tedavisinin ve göğüs tüpü ile drenajın yetersiz olduğu erken dönemde, tedaviye rağmen klinik tablonun ve radyolojinin ilerlediği durumda diğer bir tedavi seçeneği de fibrinöz bantların çözülerek drenajını sağlamaktır. Fibrinolitik tedavi, faz 3 ve faz 4 parapnömonik efüzyonlarda düşük mortalite oranları ve seçilmiş hastalarda etkin tedavi sağlayan cerrahi öncesi ek bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Fibrinolitik tedavi, streptokinaz, ampiyem

Abstract

Bacterial pneumonias are frequently associated with pleuropulmonary infections. Although most of these infections are treated with appropriate antibiotic treatment, complicated parapneumonic effusion and empyema represent the two situations where surgical interventions should be considered. In early stages with selected patients and close follow-up, the use of fibrinolytic agents has become a safe treatment modality. These fibrinolytic agents include streptokinase, urokinase and recombinant tissue plasminogen activator (TPA) and are used for the breakdown of the fibrinous tissue where drainage has been ineffective. Deoxyribonuclease is another enzyme used to decrease the viscosity of pleural effusion and promote drainage via chest tubes. Although there are many different studies regarding fibrinolytic treatment with different results, it is generally accepted that in the early stage where antibiotic treatment and chest tube drainage have been unsuccessful and the clinical status and radiology progress, another option should be to lyse the fibrinous bands and increase drainage. This treatment protocol was accepted as C level-based evidence at the consensus guideline meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA)/ American Thoracic Society (ATS) where fibrinolytic treatment, videoassisted thoracic surgery (VATS) and surgery were determined to be acceptable strategies with lower mortality rates and no need for secondary intervention for phase 3 and 4 parapneumonic effusions.

Key words: Fibrinolytic treatment, streptokinase, empyema

Plevral Efüzyon

Plevral efüzyon, plevranın primer ya da sekonder nedenlerle tutulumunun sık rastlanan bir klinik bulgusu olarak tanımlanır. Plevral yüzeyi örten normal plevral sıvı, miktarı 15 ml olan seröz ve asellüler bir sıvıdır ve plevral boşlukta 24 saat boyunca toplam 100-200 ml plevral sıvı dolaşır. Akciğer radyolojisinde posteroanterior görüntülemelerde sinüsleri kapatan sıvı miktarı 200 ml olarak bildirilmiştir. İntraplevral sıvı artışının mekanizmaları aşağıda sıralanmıştır.

1. Artmış hidrostatik basınç (ör: konjestif kalp yetmezliği)
2. Artmış vasküler geçirgenlik (ör: pnömoni)
3. Azalmış onkotik basınç (ör: nefrotik sendrom)
4. Artmış intraplevral negatif basınç (ör: atelektazi)
5. Azalmış lenfatik drenaj (ör: mediastinal karsinomatosis)

Parapnömonik Effüzyonlar

Parapnömonik effüzyonlar, bakteriyel bir pnömoni sonrası %40 oranında izlenir (1). Uygun antibiyotik tedavisi ile gerileyen parapnömonik plevral efüzyonlara rağmen plevranın bakteri tarafından tutulumunun eşlik ettiği olgularda antibiyotik tedavisine plevral boşluğun drenajı, fibrinolitik tedavi, videotorakoskopik debridman ve cerrahi dekortikasyon gibi tedavi yöntemlerinin eklenmesi gerekli olmaktadır.

Parapnömonik effüzyonların oluşumu patogenezelelerine göre 3 evreden oluşur:

1. Komplike olmayan parapnömonik efüzyonlar

Pnömoni gelişimi sırasında artan akciğer interstiyel sıvısı viseral plevral membranı geçerek plevral boşluğa dökülür. Plevral sıvının bu yeni oluşumu, efüzyonun normal emilim kapasitesini aşınca umkomplike plevral

efüzyon oluşur ve pnömoninin tedavisi ile kendiliğinden geriler. Bu evrede sıvı eksudatif karakterdedir ve nötrofil hakimiyeti izlenir. Bakteriye mik pnömokokkal pnömonide plevra I efüzyonlar sık izlenir ve genelde sterildirler.

2. Komplike parapnömonik efüzyonlar

Plevral boşluğun bakteri tarafından kronik invazyonu olduğunda komplike parapnömonik efüzyonlar gelişir ve çoğunlukla uygunsuz ve yetersiz tedavi edilen pnömonilerde izlenir. Bu evrede nötrofil sayısı artar ve nötrofil ve bakterilerin glukozu anaerobik kullanımları sonucu plevral sıvıda asidoz gelişir. Eşlik eden nötrofil lizisi ise sıvı LDH oranını artırır (>1000 U/L. Plevral sıvıdan bakteri hızlıca temizlenebildiği için bu evrede sıvı kültürleri genelde negatif tespit edilir (2). Bu evrede viseral ve parietal plevrayı örten kalın fibrin dokusu izlenir ve plevral lokulasyonlar oluşmaya başlar. BTS ve ACCP'nin komplike parapnömonik efüzyon kriterleri şu şekilde tanımlanmıştır.

BTS'nin komplike parapnömonik efüzyon kriterleri:

- pH<7.2
- LDH> 1000 UI/L
- Glukoz <40 mg /dl
- Pozitif kültür

ACCP'nin komplike parapnömonik efüzyon kriterleri

- Pozitif kültür
- pH<7.2
- Glukoz <60 mg /dl
- Efüzyon miktarı >1/2 hemitoraks olarak bildirilmiştir.

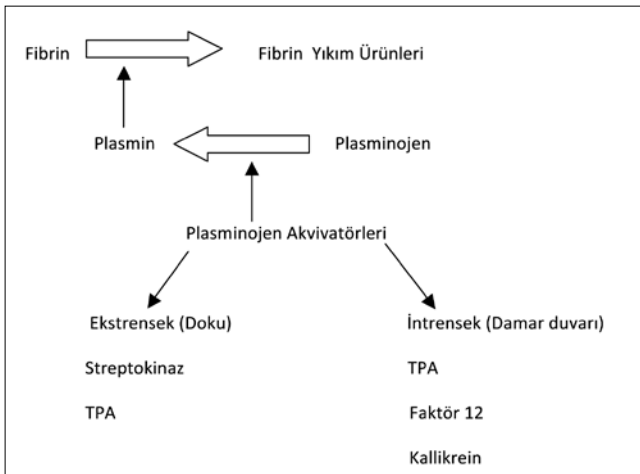
3. Ampiyem

Bakterilerin gram boyada doğrudan izlendiği ve torasentezde püye aspire edilen evredir. Tanıda pozitif kültür gerekli olmadığı bildirilmiştir. Çünkü bu hastalar çoğunlukla öncesinde antibiyotik kullanımına başlamışlardır. Lokule olan bölgelerde steril sıvı bulunduğu boşluk örneklenmiş olabilir ve anaerobik organizmaların kültürde üretilmesi zordur.

Ampiyem 3 evrede izlenir.

- Eksudatif evre: Her iki plevra yüzeyinde fibrinöz materyal birikir ve fibrin artar.
- Fibrinopürülan evre: Birkaç hafta sonra fibrinöz bantlarla plevral yüzeyler yaklaşır ve lokulasyonlar oluşur.
- Organizasyon evresi: Fibroblastlar her iki plevral yüzeyde proliferer olur ve elastikiyetini kaybederek fibrotoraks oluşturur.

Ampiyemde hastalığın kliniğini belirleyen en önemli etkenler başvuru zamanı, bağışıklık sistemi ve enfeksiyon yaratan etkidir. Tanıda her pnömoni hastasının



Şekil 1. Fibrinolitik sistem

plevral efüzyon varlığını değerlendirmek amaçlı radyolojik incelemesi gereklidir. Ampiyem ve lokule sıvı varlığında kontrastlı toraks BT incelemesi ile plevral doku, "plevral mikrobubble" (efüzyon içindeki küçük hava kabarcıklar) tüp drenajın yeterli olmayacağını belirtir (3, 4).

Ampiyem primer tedavisinin basamakları aşağıdaki tanımlanmıştır.

- Antibiyotik
- Tüp drenaj+/- Fibrinolitik tedavi
- VATS
- Dekortikasyon

Ampiyem tedavisi sonrasında çoğu hasta tedaviye yanıt verir. Ancak mortalite oranları %10 olarak bildirilmektedir. Tedavinin ana ilkesi antibiyotik tedavisi ve plevral sıvının erken drenajıdır.

Hastaların bu tedavi yöntemlerine rağmen %15-25 kadarı dekortikasyon ve/veya açık drenaj gibi cerrahi girişim gerektirir.

Fibrinolitik Tedavi

Kompleman sistemi, Faktör 12 (Hageman faktör)'ün kollajen doku, basement membran ve aktive trombosit ile karşılaşması ile başlar; kinin kaskadında kallikreinin plasminojeni plasmine dönüştürmesi; pıhtılaşma kaskadında ise trombinin fibrinojeni fibrine dönüştürmesi ardından fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüşmesini içerir. Plasmin fibrin, fibrinogen ve prokoagulan faktör V'e VIII'i yıkar (Şekil 1).

Lokule paraprnömonik efüzyon ve ampiyemde drenajın yetersiz olduğu olgularda fibrin dokunun yıkılarak drene olmasını sağlamak amaçlı fibrinolitik ajanların kullanımı tedavisini ilk olarak 1949'da Tillet ve Sherry tanımlamıştır. Bu ajanlar streptokinaz, ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (TPA) dır. Paraprnömonik efüzyonlarda erken fibrinopürulan evrede trombolitik ajanların kullanımı daha etkindir.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Amerikan Toraks Derneği (Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS)) konsensus rehberlerinde toplumsal kökenli pnömoni, hastane kökenli pnömoni, ventilatör bağımlı pnömoni ve sağlık çalışanı pnömonilerinde yetişkinlerde kategori 3 ve 4 paraprnömonik efüzyonlu hastalarda fibrinolitik ajan,VATS ve cerrahinin düşük mortalite oranları ve ikinci işleme gereksinim oluşturmamaları nedeni ile uygun yaklaşımlar olduğu belirtilmiştir (C düzeyi kanıt).

Streptokinaz

C grubu betahemolitik streptokoklardan tarafından sentezlenen bir proteindir. Plazminojen proaktivatörüne bağlanır ve inaktif plasminojeni aktif plasmine

dönüştürür, plazmin de fibrini parçalar. Streptokinaz bir antikor yanıtı oluşturarak desensitizasyona neden olabilir ve sistemik trombolizde kullanıldığında allerjik reaksiyon gelişebilir. Yarılanma ömrü 18-83 dakikadır. Klinik uygulamasında streptokinaz 250.000 IU (100 ml %0.9 NaCl içinde) verilir. Toraks dreni 2- 4 saat klemp- li tutulur ardından 24-48 saat beklenir. Bu ajanlar 14 güne dek uygulanabilir.

Ürokinaz

Böbrek tarafından sentezlenen bir insan enzimidir, idrarla atılmaktadır. Doğrudanplasminojeni aktif plasmine çevirir. Etkisi streptokinaza benzer, avantajı anti- jenik ve pirojenik olmamasıdır (5). İntraplevral uygulamasında 100.000-300.000 IU 100 ml. %0.9 NaCl içinde toraks tüpünden uygulanır. Ürokinaz verilen grup- larda drenaj daha fazla olduğu izlenmiştir. Bu grupta cerrahi girişim gerekliliği daha za izlenmiş ve hastane- de kalış süresi azalmıştır. Streptokinaza karşı antikor geliştirme potansiyelinden dolayı ürokinaz daha tercih edilir olduğu belirtilmektedir.

TPA (Doku Plasminojen Aktivatörü)

Doku plazminojen aktivatörleri endojen olarak bulunur. Fibrine bağlı plasminojeni öncelikle aktive eder böylece oluşmuş trombusun fibrinolizisini sağlar, sistemik aktivasyon izlenmez. TPA rekombinant üretilerek kullanılmaktadır. Başlangıç yarılanma ömrü 5 dakika (fibrine bağlı olmadan) son yarılanma ömrü ise 72 dakika- kadar (6).

Uygulama dozu, 10-100 mg/gün (ortalama 50 mg %0.9 NaCl içine) doğrudan tüp torakostomi içine verilir ve tüp torakostomi 1 saat klemp- li tutulur. Bu sırada hasta pozisyonu ile toraks içine dağılması sağlanır. TPA uygulaması drenaj miktarı ve Akc P-A nın günlük takibi ile tekrarlanabilir. Ancak yeni kanama özgeçmiş- i olan hastalarda intrapleural TPA dikkatli uygulanmalı- dır. TPA uygulamasında 24 saat içinde heparin ve aspirin hastaya verilmemelidir.

TPA intrapleural uygulamada iyi sonuçlar elde etmek üzere erken dönemde uygulanmalıdır. Uygulama öncesi drene olmamış kolleksiyonları görmek üzere toraks BT çekilmesi gereklidir. Tüm fibrinolitik ilaçlar ampiyem sıvısı tamamen boşaltıldıktan sonra toraks tüpünden hasta taraf yukarı gelmek üzere lateral dekü- bit pozisyonunda uygulanır. Göğüs tüpü 68 saat klemp- li kalır. Hastanın cevabına göre ilaç 57 gün süre ile her gün verilir.

Fibrinolitik tedavinin başarısı %80-90 olarak bildiril- miştir. Robinson ve arkadaşları, fibrinopürulan ampi- yemli yetersiz drenajı olan 13 hastaya streptokinaz

veya ürokinazı günlük olarak göğüs tüpü içine vermişler ve tüp 612 saat klempe edilmeyi takiben aspire edilmiş. Bu tedavi rejimiyle 13 hastanın 10'unda tam başarı sağlanmıştır (%77). Ampiyem düzelmiş hatta göğüs tüpü çekildikten sonra hiç rekürrens izlenmediği bildirilmiştir (7).

Farklı gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Birkaç küçük çalışma ve bir vaka serisinde plevral boşluğun fibrinolitik ajanlar ile drenajının sağlanmasının iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (8, 9, 10).

Tunçözgür ve ark. randomize kontrollü çalışmasında 49 komplike parapnömonik efüzyonlu ve ampiyem olguları dahil edilmiş, 24 olguya intraplevral ürokinaz, 25 olguya intraplevral salin uygulanmıştır. Ürokinaz ile fibrinolizis yapılan grupta sıvı drenajını belirgin arttığı buna bağlı hastanede kalış süresinin azaldığı ve her iki grup karşılaştırıldığında ürokinaz grubunda cerrahi gereksinimin azaldığı tespit edilmiştir (11).

Ancak Maskell ve ark. bir kontrollü çalışmasında (MIST1 group) intraplevral streptokinaz uygulamasının belirgin bir iyileşme gösterdiği izlenmemiştir (12). 427 hastada streptokinaz 250.000 IU günde 2 kez 3 gün boyunca uygulanmış, intraplevral streptokinaz ve salin plasebo olarak iki gruba ayrılmış ve mortalite, cerrahi gereksinme, radyolojik sonuç ve hastanede kalış süresi açısından bir fark izlenmediği belirtilmiştir. Göğüs ağrısı, ateş ve allerji gibi etkiler bildirilmiştir. Bu çalışmanın zayıf tarafı trombolitikler geç dönemde kullanılmış, ve ilk bulgu ile randomizasyon arasında 2 hafta geçmiştir. Ayrıca drenaj küçük çaplı göğüs tüpleri yapılmış ve sıvı tanısında USG ve toraks BT incelemesi yerine akciğer P-A görüntülemesi tercih edilmiştir. Buna rağmen Tokuda ve ark. 575 hastalık metaanalizinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (13).

Misthos ve ark. 2005 yılındaki 127 hastalık bir prospektif çalışmasında tüp drenaj ve tüp drenaj ve fibrinolitik tedavi grupları karşılaştırılmış, multivariat analizde fibrinolitik kullanımının iyi sonuçlar veren tek bağımsız faktör olduğu belirtilmiştir (14).

Cameron ve ark. 2008 yılında Cochrane veri analizine verdikleri Derlemede (761 hasta) fibrinolitik tedavi alan grupta mortalitede azalma izlenmemiştir. Ancak fibrinolitiklere cerrahi girişim eklendiğinde rölatif risk 0.63 ve %95 konfidans interval 0.46-0.85 olarak bildirilerek fibrinolitiklerin risk oranını azalttığı bildirilmiştir (15).

İnci ve ark. 24 hastalık serilerinde pıhtılaşmış hemotoraksda benzer sonuçlarını bildirmişlerdir. Fibrinolitik tedaviye tam ya da kısmi yanıt %91.7 olarak izlenmiştir (16). Bishop, Pon ve ark. pediatrik hasta grubunda

komplike parapnömonik efüzyonda ilk TPA uygulamasını bildirmişlerdir (17). On altı aylık çocuk kötüleşen pnömoni ve efüzyon nedeni ile 5 ardışık gün boyunca 2 mg/gün TPA uygulaması yapılmış, ardından 10. günde kompleks efüzyonunun tam olarak gerilediği izlenmiştir. Sadece hafif göğüs ağrısı gelişmiştir. Bu çalışmanın ardından Wells 71 çocuğun olduğu bir çalışmada ürokinaz ya da TPA ile fibrinolitik tedavi sonuçları vermiştir (18). Tedavi başarısı semptomların gerilemesi ve cerrahinin engellenmesi olarak bildirilmiştir. %99 başarı elde edilmiştir. TPA grubu ile karşılaştırıldığında ürokinaz grubu plevral kalınlaşmaların giderilmesinde, AKc P-A'nın düzelmesinde ve drenaj sağlanmasında belirgin etkin izlenmiştir. Skeete ve ark. retrospektif olarak hemotoraks ve komplike plevral efüzyon olan 41 hastayı irdemiş 38 hasta tedaviyi tamamlamıştır (19). Hastaların %79'unda TPA uygulaması ile birlikte radyolojik gerileme izlendiği belirtilmiştir. TPA uygulamasından 48 saat içinde opere edilmeyen grupta 5 hastada kan tranfüzyonu gerekli olmuştur. TPA uygulaması ardından %78 hastada cerrahi gereklilik ortadan kalkmış, hemotoraks olan 2 hastaya cerrahi uygulanmıştır.

Fibrinolitik tedavinin yan etkileri göğüs ağrısı ateş, allerjik reaksiyon ve plevral kanama olarak bildirilmiştir (20). İntraplevral fibrinolitik uygulaması sistemik trombolize neden olmazken Gervais ve ark çalışmasında sistemik antikoagüle olan bir hastada intraplevral TPA uygulamasının plevral kanamaya neden olduğu bildirilmiştir (21).

Fibrinolitik Tedavi ve Mukolitik Ajanlar

Ampiyem sıvısının viskozitesine DNA'nın neden olduğunun belirlenmesi üzerine deoksiribonükleaz enziminin intraplevral uygulamasının sıvı viskozitesini azaltacağı ve plevral drenaja destek olacağı ortaya atılmıştır. Rahman ve ark. 2011 yılındaki çalışmasında 210 hasta randomize olarak 4 gruba ayrılmış, 1. gruba 3 gün boyunca günde 2 kez 10 mg TPA, 2. gruba 3 gün boyunca günde 2 kez intraplevral DNA az, 3. gruba TPA ve DNA az günde 2 kez ve 4. gruba çift plasebo uygulanmıştır. Tüpler intraplevral uygulamadan sonra 1 saat kapalı kalmış ve sonuçlar irdelendiğinde plasebo ile karşılaştırmada TPA-DNA az grubunun radyolojik plevral opasite rezolusyonunda, cerrahi girişim gerekliliğinde ve hastanede kalış süresinde daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Her iki ajanda da tek başına plasebodan daha iyi bir sonuç bildirmemiş ve TPA-DNase tedavisinde 2 plevral kanama ve 1 hemoptizi izlenirken yan etkilerde gruplar arasında farklılık izlenmemiştir (22).

Plöropulmoner enfeksiyonlarda fibrinolitik aktivite ile fibrin bantlarının çözülmesini sağlayan ajanlar erken dönemde, uygun seçilmiş hastalarda ve yakın gözlem ile güvenliliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Şikayetleri yeni başlamış (2 haftadan az) erken evre olgularda uygun antibiyotik tedavi, tüp drenaja rağmen kliniği ve radyolojisi gerilemeyen hastalarda uygulanabilir. Ancak ateş, lökositoz ve CRP yüksekliği devam eden klinik tabloda ya da akut faz reaksiyonlarının gerilemesine rağmen radyolojinin gerilemediği olgularda cerrahi seçenek ele alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. Am J 1980; 69:507. [\[CrossRef\]](#)
2. Mavroudis C, Ganzel BL, Cox SK, Polk Jr HC. Experimental aerobic-anaerobic thoracic empyema in the guinea pig. Ann Thorac Surg 1987;43:298. [\[CrossRef\]](#)
3. Smolnikov A, Smolyakov R, Riesenberk K, et al. Prevalence and clinical significance of pleural microbubbles in computed tomography of thoracic empyema. Clin Radiol 2006;61:513. [\[CrossRef\]](#)
4. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. Proc Am Thorac Soc 2006;3:75-80. [\[CrossRef\]](#)
5. Robinson LA, Moulton AL, Fleming WH. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. Ann Thorac Surg 1994;57:803-14. [\[CrossRef\]](#)
6. lit-BASIC and clinical pharmacology 5th edition my book)
7. Robinson LA, Moulton AL, Fleming WH. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. Ann Thorac Surg 1994;57:803-14. [\[CrossRef\]](#)
8. Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV. Randomized controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. Thorax 1997;52:416. [\[CrossRef\]](#)
9. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, ve ark. Intrapleuralurokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double blind study. Am J Respir Crit Care Medicine 1999;159:37.
10. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. Am J Respir Crit Care Medicine 2004;170:49. [\[CrossRef\]](#)
11. Tunçözgür B, Üstünsoy H, Sivriköz C, et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomized controlled trial. International Journal of clinical practice 2001;55:658-60.
12. Maskell NA, Davies CM, Nunn AJ, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Eng J Med 2005;352:865-74.
13. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. Chest 2006;129:873. [\[CrossRef\]](#)
14. Misthos P, Sepsas E, Konstantinou M, et al. Early use of intrapleural fibrinolytics in the management of post-pneumonic empyema. A prospective study. Eur J Car Thor Surg 2005;28:599-603. [\[CrossRef\]](#)
15. Cameron R, Davies HR. Intrapleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD002312.
16. İnci I, Özcelik C, Ulku R, et al. Intrapleural fibrinolytic treatment of traumatic clotted hemothorax. Chest 1998;114:160-5. [\[CrossRef\]](#)
17. Bishop NB, Pon S, Ushay HM, Greenwald BM. Alteplase in the treatment of complicated parapneumonic effusion: a case report. Pediatrics 2003;111:E188-90. [\[CrossRef\]](#)
18. Wells RG, Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. Radiology 2003;228:370-37. [\[CrossRef\]](#)
19. Skeete DA, Rutherford EJ, Schlidt SA, et al. Intrapleural tissue plasminogen activator for complicated pleural effusions. J Trauma 2004;57:1178-83. [\[CrossRef\]](#)
20. Özcelik C, İnci I, Nizam O, Onat S. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated post-pneumonic empyemas. Ann Thorac Surg 2003;76:1849-53. [\[CrossRef\]](#)
21. Gervais DA, Levis DA, Hahn PF, et al. Adjunctive intrapleural tissue plasminogen activator administered via chest tube placed with imaging guidance: effectiveness and risk for hemorrhage. Radiology 2008;246:956. [\[CrossRef\]](#)
22. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. N Eng J Med 2011;365:518-26. [\[CrossRef\]](#)